FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1953

# THÈSE

N° 407

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**CLERMONT, Jean-Pierre**

**Né le 12 Novembre 1925**

**à LA GARENNE (Seine)**

*Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1953*

# POSOLOGIE DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE (I.N.H.) CHEZ L'ENFANT

**Étude de la tolérance clinique et biologique et des taux sanguins obtenus**

*Président :* M. CATHALA, *Professeur*

PARIS

1953

Docteur Jean-Pierre CLERMONT

de la

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

# POSOLOGIE DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE (I.N.H.) CHEZ L'ENFANT.

---

Etude de la tolérance clinique et biologique et des taux sanguins obtenus.

---

PARIS - 195

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAÎTRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

## I.- PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | CORDIER (G.) |
| Anatomie pathologique | DELARUE (A.) |
| Bactériologie | GASTINEL (P.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale | VERNE (J.) |
| Cancérologie médicale et sociale | HUGUENIN (R.) |
| Carcinologie | OBERLING (C.) |
| Chimie médicale | POLONOVSKI (M.) |
| Cliniques chirurgicales ( Hôtel-Dieu | BROCQ (P.) |
| Cliniques chirurgicales ( Saint-Antoine | CADENAT (F.) |
| Cliniques chirurgicales ( Salpêtrière | MONDOR (H.) |
| Cliniques chirurgicales ( Cochin | QUENU (J.) |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique | MERLE d'AUBIGNE (R.) |
| Clinique de cardiologie | DONZELOT (E.) |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie | FEVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire | MONOD (R.) |
| Clinique de la tuberculose | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-chirurgie- | PETIT-DUTAILLIS (D.) |

.../..

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

| | MM. |
|---|---|
| Clinique de puériculture | LELONG (M.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies du sang | CHEVALLIER (P.) |
| Clinique des maladies du système nerveux | ALAJOUANINE (T.) |
| Clinique des maladies des enfants | DEBRE (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale | DELAY (J.) |
| Clinique gynécologique | FUNCK-BRENTANO (P.) |
| Cliniques médicales ( Hôtel-Dieu | BENARD (H.) |
| Cliniques médicales ( Bichat | LAROCHE (G.) |
| Cliniques médicales ( Cochin | MOREAU (R.) |
| Cliniques médicales ( Pitié | LEMAIRE (A.) |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médicale propédeutique | PASTEUR VALLERY-RADOT (L |
| Cliniques obstétricales ( Tarnier | LANTUEJOUL (P.) |
| Cliniques obstétricales ( Baudelocque | LEVY-SOLAL (E.) |
| Cliniques obstétricales ( Port-Royal | LACOMME (M.) |
| Clinique ophtalmologique | VELTER (E.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | AUBIN (A.) |
| Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) | RICHET (C.) |
| Clinique psychiatrique infantile | HEUYER (C.) |
| Clinique rhumatologique | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | SENEQUE (J.) |
| Clinique thérapeutique médicale | CHABROL |
| Clinique urologique | FEY (B.) |
| Embryologie | GIROUD (A.) |
| Génétique | LAMY (M.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MOUQUIN (M.) |
| Histologie | CHAMPY (C.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance | CATHALA (J.) |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON (C.) |
| Médecine du travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | PIEDELIEVRE (R.) |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | GALLIARD (H.) |
| Pathologie chirurgicale | de GAUDART d'ALLAINES (F. |
| Pathologie exotique | LAVIER (G.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | LENEGRE (J.) |
| Pathologie médicale | BARIETY (M.) |

.../..

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552217_0033

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie et thérapeutique générales | de GENNES (L.) |
| Pharmacologie et matière médicale | HAZARD (R.) |
| Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel) | DOGNON (A.) |
| Physiologie | BINET (L.) |
| Physique médicale | STROHL (A.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |
| Technique chirurgicale | MOULONGUET (P.) |
| Thérapeutique | TURPIN (R.) |

## II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

## MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES.

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | ( DEBEYRE (J.)<br>( DELMAS (A.) |
| Anatomie pathologique | ( GAUTHIER-VILLARS<br>( (Melle P.) Pr.s.ch.<br>( BUSSER (F.) |
| Bactériologie | ( FASQUELLE (R.)<br>( NEVOT (A.) |
| Biologie médicale | BOURLIERE (F.) |
| Chimie médicale | ( ETTORI (J.) Pr.s.ch.<br>( JAYLE (M.F.)Pr.s.ch.<br>( SCHAPIRA (G.) |
| Dermato-Syphiligraphie | N... |
| Histologie | ( BULLIARD (H.) Pr.s.c<br>( COUJARD (R.)<br>( DESCLAUX (P.) |
| Hydrologie | DEBRAY (C.) |
| Hygiène | ( BOYER (J.)<br>( DEPARIS (M.) |
| Médecine légale | ( DEROBERT (L.)<br>( GAULTIER (M.) |

.../..

| | |
|---|---|
| [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] (S. de) |
| [illegible] | GRASSET (J.)<br>LEPAGE (F.)<br>MAYER (M.)<br>[illegible]<br>[illegible]<br>VARANGOT (J.) |
| [illegible] | OFFRET (G.)<br>DESVIGNES (P.) |
| [illegible] | HALPHEN (E.) Pr. [illegible]<br>[illegible] |
| [illegible] | BRUMPT (L.) |
| Parasitologie coloniale ff | CHABAUD |
| [illegible] | [illegible]<br>[illegible]<br>[illegible] |
| Pathologie chirurgicale | HUGUIER (J.)<br>LAURENCE (G.)<br>LEGER (L.)<br>OLIVIER (Cl.)<br>PADOVANI (P.)<br>POILLEUX (M.)<br>ROUX (M.)<br>RUDLER (J.-C.)<br>VERNE (J.-M.) |
| Pathologie expérimentale | MERKLEN (P.) |
| Pathologie médicale | BERNARD (J.)<br>BOUDIN (G.)<br>CASTAIGNE (P.)<br>CONTE (M.)<br>DECOURT (J.)<br>DOMART (A.)<br>DREYFUS (Gilbert)<br>FAUVERT (R.)<br>HAMBURGER (J.)<br>KOURILSKY (R.) |

| | |
|---|---|
| [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] |
| Physiologie | [illegible] |
| Physique médicale | ( DJOURNO (A.)<br>( GOUGEROT (L.) |
| Psychiatrie | BARUK (H.) |
| Psychiatrie infantile | MICHAUX (L.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | PERRAULT<br>chargé de l'enseignement |
| Urologie | (R.) |

## [illegible] - PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS

## RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM. [illegible] (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL (R.) (Obstétrique)

## II — [illegible] SANS CHAIRE et AGRÉGÉS

## CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| [illegible] | AMELINE (A.)<br>MENEGAUX (G.)<br>LATEL (J.)<br>SICARD (A.) |
| [illegible] | BOULIN (R.)<br>BROUET (G.)<br>CACHERA (R.)<br>CARCIN (J.) |
| [illegible] | RAGUENAU (M.)<br>MARCHAL (G.)<br>SOULIE (E.) |
| Clinique obstétricale | DIGONNET (L.)<br>ECALLE (G.) |
| Clinique ophtalmologique | RENARD (G.) |
| Clinique urologique | COUVELAIRE (R.) |

-:-:-:-:-

| | MM. |
|---|---|
| Secrétaire de la Faculté | MOREL (J.) |
| Secrétaire-adjoint | Melle CHAINTREUIL (C |

-:-:-:-:-:-

| | |
|---|---|
| Conservateur | Docteur HAHN (A.) |
| Bibliothécaires | M. DOUAN (G.), Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.), LE NOIR (G.), METIN (F. |

-:-:-:-:-:-

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Dont le courage reste
pour moi un exemple.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR [illegible]

[illegible]

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

Qui m'a inspiré le sujet
de cette thèse et a bien voulu
me diriger dans ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BACH

dont l'aide bienveillante
me fut d'une grande utilité.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBEL

Qui a bien voulu mettre son
laboratoire à notre disposition.

# P L A N

I.- Tolérance clinique
II.- Incidents
III.- Tolérance biologique
- examen hématologique
- crase sanguine
- épreuves hépatiques
- épreuves rénales
IV.- Tolérance UNE intrarachidienne.

ETUDE DES CONCENTRATIONS SANGUINES OBTENUES

- Quelques travaux récents
- Résultats obtenus :
- après dose unique
- en cours de traitement.

CONCLUSIONS.

Les années suivantes amenèrent la découverte des différents corps doués de propriétés bactériostatiques sur le B.K. Parmi ces corps, nous citerons plus particulièrement les thiosemicarbazones, le TB$_1$ de Domagk ou Conteben et le 469 de Girard. Ces produits, doués d'une action certaine sur le B.K., sont malheureusement assez toxiques aux doses efficaces et donc d'un maniement assez délicat.

C'est dans le courant de 1951 que les chercheurs aboutissent par des voies différentes à l'I.N.H., médicament semblant in vitro environ 20 fois plus actif que la streptomycine et inhibant la souche Mycobacterium tuberculosis H37 Rv à la dilution de 0,25 gamma.

Il était à souhaiter que ce nouveau médicament fut doué d'une meilleure tolérance que ses prédécesseurs avec un mode d'administration plus simple et un grand pouvoir de diffusion.

D'après les premiers résultats publiés, il est tout de suite apparu que ce produit doué de toutes ces qualités,

## TOLERANCE EXPERIMENTALE

## CLINIQUE ET BIOLOGIQUE CHEZ L ANIMAL.

De nombreux travaux expérimentaux portant sur la tolérance du médicament furent exécutés sur l'animal. Les différents animaux ne présentent pas la même susceptibilité à l'I.N.H. le chien, en particulier, est assez sensible. C'est ainsi que la dose létale 50 (dose unique) est d'environ 150 mg/kg chez la souris, quelle que soit la voie d'administration tandis que chez le chien elle est aux environs de 100 mg; la mort survient toujours après un court laps de temps d'anxiété, suivi de crises convulsives généralisées et enfin apnée. La marge avec la dose thérapeutique est large et l'index chimiothérapique est de beaucoup le plus important de toutes les substances antituberculeuses. En effet, la dose suffisante pour protéger 50 % des animaux infectées par voie intraveineuse avec la souche H37 Rv est de 4,6 mg/kg et 100 % sont protégées par 10 mg/kg. Des résultats identiques furent obtenus chez le cobaye.

Un singe Maccacus Rhesus étant atteint de tuberculose a été traité pendant 43 jours; on n'a pas retrouvé de B.K. dans le tissu pulmonaire, mais quelques-uns existaient encore dans un ganglion médiastinal, preuve précoce de la quasi inefficacité de l'I.N.H. par voie générale sur les ganglions tuberculeux.

BENSON, STEFKO et ROSE ont précisé les troubles provoqués chez l'animal par l'I.N.H.

A faible dose, il provoque chez le cobaye un effet inhibiteur sur le spasme bronchique cholinergique et un effet très réduit sur la salivation et sur la motricité intestinale. Chez la souris, à 50 mg/kg, il provoque la mort de 50 % des animaux en 4 à 10 jours, tandis qu'à 25 mg/kg, il n'amène aucun trouble.

Après avoir constaté qu'il n'y avait pas de modification du taux de l'hémoglobine, ni de la formule sanguine chez le rat, il constate au niveau de la moelle un enrichissement cellulaire, une baisse des neutrophiles et, au niveau de la rate, un état congestif simple. Par contre, il observe des traces de dégénérescence du parenchyme hépatique et rénal.

Par une technique de résection du foie, après traitement à 5 mg/kg et 10 mg/kg pendant trois jours, il étudie la survie des animaux, comparativement à un groupe témoin.

D'autre part, après 10 jours, la régénération hépatique est excellente dans le groupe traité à 5 mg/kg tandis que dans le second groupe, il y a une importante dégénérescence graisseuse avec vacuolisation.

L'auteur conclut qu'à des doses identiques l'I.N.H. n'est pas toxique.

FUST et STUDER, en Suisse, ont constaté aussi, après administration au cobaye de 20 mg/kg des lésions histologiques

## TOLERANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE CHEZ L'ADULTE.

La tolérance clinique et biologique de l'I.N.H. a été étudiée par un certain nombre d'auteurs; il ressort de ces études que la dose de 5 mg/kg est toujours bien supportée, que l'on peut en général aller jusqu'à 8 à 10 mg/kg sans troubles gênants. C'est à partir de 10 à 12 mg/kg que l'on commence à observer l'intolérance clinique.

Celle-ci se manifeste dans 20 à 30 % des cas, en tenant compte de l'ordre de fréquence généralement observé, par :

1°.- Des troubles digestifs survenant le plus souvent vers le 2ème - 3ème mois :

- constipation [illegible] l'un météorisme cédant bien à la prostigmine (MORIN de Leysin)
- épigastralgie
- nausées, vomissements.

2°.- Des troubles nerveux, plus précoces, atteignant le système nerveux central et le système nerveux autonome. Ces troubles nerveux seraient plus fréquents, pour certains auteurs américains, que les troubles gastro-intestinaux.

Ils consistent en : hyperréflexie tendineuse, vertiges, sensation de dérobement des jambes, paresthésies des extrêmités, fourmillements parfois assez pénibles.

Céphalées, somnolence ou bien insomnie avec agitation, excitation psycho-motrice cédant bien aux barbituriques habituels; au maximum, crises convulsives.

ment dans l'ordre après arrêt de la thérap

Autre modification humorale, l'hypoglycémie recherchée systématiquement par SIVRIERE semble assez fréquente et doit être à l'origine de l'amélioration spectaculaire de l'appétit. Par contre, LUNTZ et SMITH trouvent que l'I.N.H. provoque aussi bien chez le diabétique que chez le sujet sain une augmentation de la glycémie et une augmentation de l'aire du triangle le diabétique.

Se rapportant aux perturbations biologiques, nous rapporterons plus particulièrement l'étude récente de VERAN de Nantes portant sur 100 sujets traités à 5 mg/kg et dont les examens furent répétés régulièrement toutes les 5 semaines.

L'auteur enregistre des variations très faibles du taux du cholestérol et de la prothrombine. Les tests de Mac LAGAN et de HANGER ne sont que très faiblement perturbés. Dans 35 % des

[illegible]

Cependant, nos [illegible] considérer que l'I.N.R.S. est bien supérieur [illegible] proposent des [illegible] élevés.

[illegible] 25 mg/kg [illegible] réactions [illegible] traitement.

A la réunion de [illegible] à Lyon en mai 1952, [illegible] de Carcassonne, [illegible] du traitement de la tuberculose [illegible] par l'I.N.H. [illegible] 10 mg/kg [illegible] comme RAMON. Il insiste [illegible] l'enfant et leur remarqu[illegible]

tuberculose méningée ou miliaire (22 cas)

- tuberculose des séreuses (pleurales, péricardiques, péritonéales) : 8 cas

- tuberculose rénale : 1 cas

- tuberculose pulmonaire nodulaire ou ulcéro-nodulaire : 6 cas

- primo-infection simple ganglio-pulmonaire : 47 cas.

1°) Tout d'abord, dans 4 observations, nous avons

Il s'agissait d'enfants très jeunes (4 ans - 3 ans - 2 ans 1/2 - 16 mois) ayant des doses journalières élevées. Dans deux cas, l'on fut amener à baisser la dose.

1er cas : V... P., qui a reçu un traitement de 4 mois 1/2 à la dose moyenne de 31 mg/kg.

Garçon de 4 ans, pesant 17 kg., hospitalisé le 23 janvier 1952 pour méningite tuberculeuse avec miliaire. Le 11 mars, le traitement streptomycine + P.A.S. est remplacé exclusivement par l'I.N.H. per os et intramuscidien. La dose journalière est portée en 10 jours à 720 mg/ 24 heures, soit 42 mg/kg

Une semaine après, l'enfant devient particulièrement agité, délirant la nuit, on maintient cette dose pendant 24 jours et, devant la persistance de l'excitation, l'on ramène la dose à 30 mg/kg, qui est maintenue pendant 12 jours.

2ème cas : [illegible] P., qui a reçu un traitement de [illegible] à la dose moyenne de [illegible] mg/kg.

Garçon de 2 ans 1/2, pesant [illegible] kg, hospitalisé le 30 janvier [illegible] pour [illegible], s'accompagnant de perturbations de l'[illegible].

Après deux mois de traitement par l'association streptomycine [illegible] et devant l'aggravation de l'image radiologique et de [illegible], l'enfant est mis au Rimifon, la dose étant portée en [illegible] à [illegible] mg, soit [illegible] mg/kg. Pendant [illegible] jours, cette dose est bien supportée, puis l'enfant devient très agité, turbulent, parfois brutale, [illegible] à l'approche de toute personne. Cet état persiste une semaine et devant l'état d'agitation permanente, on ramène la dose à [illegible] mg, puis [illegible] mg, soit [illegible] mg/kg. L'enfant redevient normal, très gai.

2°) Un cas de météorisme abdominal.

Chez l'enfant S... T., nourrisson de trois mois pesant 4 k. 500. traité pour méningite tuberculeuse par l'association streptomycine + P.A.S. + I.N.H., à la dose de 25 mg/kg environ.

Dès la troisième semaine du traitement, l'on constata du météorisme abdominal, abdomen tendu non douloureux, tympannique; une sonde rectale ne permit pas d'améliorer cet état, et c'est seulement après une injection journalière d'1/3 d'ampoule de prostigmine que l'on obtient en 3 jours une réduction notable de ce météorisme qui persista de façon modérée pendant un mois environ.

L'enfant ne présentait aucun autre trouble et en particulier ni vomissement, ni constipation.

3°) Un cas de céphalée avec vertiges.

Chez l'enfant G... S., âgée de 9 ans, pesant [illegible] kg, traitée depuis trois mois 1/2 pour méningite tuberculeuse avec

militaire par : association streptomycine + P.A.S., à quoi fut ajoutée, à partir du 2 mai, une dose de 10 mg/kg environ d'I.N.H. par voie générale seulement.

Huit jours après le début du traitement à cette dose, apparurent des vomissements, un vomissement un jour sur deux environ, s'accompagnant de céphalée. L'enfant se plaint de vertiges en position debout et a une démarche incertaine, titubante.

L'examen neurologique ne révèle aucun trouble cérébelleux, les réflexes sont vifs au niveau des membres inférieurs. Le traitement fut poursuivi car, sur le moment, on n'avait pas rattaché ces troubles à l'I.N.H. et l'on constata que progressivement tout rentra dans l'ordre en 10 à 15 jours; et au troisième cas, la dose fut portée progressivement à 25 mg/kg sans aucune intolérance.

Il est intéressant de remarquer que cet incident, plus particulièrement neurologique, apparemment à ceux rencontrés chez les adultes, est survenu (avec une dose relativement modérée) chez une enfant de 4 ans qui a dépassé le stade de la première enfance.

4°.- Trois cas de somnolence.-

Tout d'abord, l'enfant D... M., âgée de 3 ans 1/2, pesant 14 kg, atteinte de méningite tuberculeuse, était traitée depuis 5 mois 1/2 par un traitement associé streptomycine + P.A.S + disulone, avec streptomycine intrarachidienne. Le 27 avril, on commence l'I.N.H. par voie générale et, à partir du 15 mai, par voie rachidienne à la dose de 5 mg un jour sur deux. Or, le 20 juin, la dose générale fut augmentée de 300 mg et 400 mg, soit environ 27 mg/kg; 4 jours après, la dose intrarachidienne fut portée à 10 mg. Dès la première injection, on constata une somnolence qui persistait [illegible] jours.

On arrête de nouveau le traitement et on le reprend après 48 heures; une nouvelle tentative à 1.500 mg provoquant des vomissements, on fixe définitivement la dose à 1.000 mg, (soit 20 mg/kg) qui est parfaitement tolérée, sans aucune constipation, ni aucune paresthésie.

L'autre enfant, J.., J., garçon de 14 ans 1/2, pesant 57 kg, traité 57 jours à la dose moyenne de 14 mg/kg.

Ce grand enfant est mis d'emblée à 1.000 mg d I.N.H. (soit 17 mg/kg); dès le troisième jour, se manifeste un état de somnolence qui persiste le lendemain, s'accompagnant d'un vomissement. Sans arrêter le traitement, on baisse la dose à 800 mg (soit 14 mg/kg), ce qui amène une disparition immédiate de la somnolence.

Ces deux derniers incidents, survenus chez le grands enfants, nous permettent de constater qu'ils surviennent chez

eux avec des doses supérieures et qu'il est nécessaire de baisser la posologie en dessous de 20 mg/kg, toutes les enfants soins bien supportent, dans la majorité des cas, des doses beaucoup plus élevées sans aucun signe d'intolérance.

III.- Tolérance biologique.-

Nous avons particulièrement surveillé l'état sanguin de nos malades pendant l'administration de l'I.N.H. et la fonction hépatique a été systématiquement étudiée chez quelques-uns d'entre eux traités à forte dose.

Bilan hématologique.

Nous rapportant plus spécialement au groupe d'enfants ayant reçu l'I.N.H. à une dose supérieure à 20 mg/kg pendant trois mois au moins, 15 d'entre eux ont été suivis au point de vue hématologique. Aucune perturbation notable n'a été remarquée et, en particulier, sur la série rouge, il n'y a aucune tendance à l'anémie et même il est arrivé que l'anémie du début et l'hypochromie s'améliorèrent sous traitement et le cas le plus remarquable sous cet angle intéresse un enfant de 3 ans qui le 1er jour avait :

- 3.420.000 globules rouges,
  avec un taux d'hémoglobine à 70 % et qui, progressivement, en 4 mois, est arrivé à :

- 4.620.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine à 80 %.

Sur la série blanche, on remarque des perturbations assez concordantes, à savoir :

- légère leucopénie, baisse de 10 % environ,
- neutropénie, baisse de 20 % environ,
- éosinophilie très légère, augmentation de 2 à 3 % du taux des éosinophiles.

.../..

| Age | Posologie | Au début du traitement | | | | | Après 4 à 6 mois de traitement | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | % HG | G.R. | G.B. | Neutro. | Eosino. | % Hb | G.R. | G.B. | Neutro. | Eosino. |
| 3 ans 1/2 | 18 mg/kg | 80 % | 4.340.000 | 17.400 | 75 % | 2 % | 80 % | 4.210.000 | 4 600 | 62 % | 1 % |
| 3 ans 1/2 | 25 mg/kg | 80 % | 4.160.000 | 6.400 | 56 % | 9 % | 80 % | 4.490.000 | 5 400 | 35 % | 11 % |
| 3 ans 1/2 | 33 mg/kg | 75 % | 3.530.000 | 10.800 | 75 % | 0 % | 75 % | 3,860,000 | 7 200 | 50 % | 0 % |
| 8 ans 1/2 | 23 mg/kg | 80 % | 4.840.000 | 11.400 | 79 % | 0 % | 80 % | 4,820,000 | 5,600 | 54 % | 4 % |
| 2 ans 1/2 | 30 mg/kg | 75 % | 4.340.000 | 12.200 | 66 % | 1,5 % | 80 % | 4.660.000 | 11 400 | 55 % | 2 % |
| 3 ans | 20 mg/kg | 80 % | 4.460.000 | 9.400 | 51 % | 4 % | 80 % | 4.440.000 | 11.000 | 70 % | 1 % |
| 10 ans | 20 mg/kg | 80 % | 4.200.000 | 16.400 | 75 % | 1 % | 80 % | 4.250.000 | 9.000 | 55 % | 7 % |
| 11 ans 1/2 | 22 mg/kg | 75 % | 3.600.000 | 10.800 | 73 % | 2 % | 80 % | 4.660.000 | 5.400 | 39 % | 5 % |
| 3 ans | 22 mg/kg | 75 % | 4.160.000 | 14.800 | 71 % | 7 % | 80 % | 4.780.000 | 7.000 | 60 % | 6 % |
| 3 ans | 20 mg/kg | 70 % | 3.420.000 | 18.800 | 75 % | 1 % | 80 % | 4.630.000 | 6.000 | 68 % | 1% |
| 8 mois | 30 mg/kg | 85 % | 4.870.000 | 11.800 | 73 % | 0 % | 80 % | 4.910.000 | 7.600 | 50 % | 2 % |
| 7 ans | 26 mg/kg | 80 % | 4.560.000 | 7.000 | 77 % | 3 % | 80 % | 4.360.000 | 4.800 | 61 % | 9 % |
| 4 ans 1/2 | 27 mg/kg | 80 % | 4.260.000 | 12.000 | 61 % | 1 % | 80 % | 4.450.000 | 9.000 | 46 % | 11 % |
| 13 ans | 20 mg/kg | 80 % | 4.060.000 | 11.000 | 60 % | 1 % | 85 % | 4.260.000 | 7.500 | 58 % | 3 % |
| 9 ans | 20 mg/kg | 75 % | 4.770.000 | 12.400 | 62 % | 2 % | 90 % | 4.780.000 | 15.400 | 60 % | 3 % |

Soit en résumé :

| | Globules rouges | % d'hémo-globine | Neutrophiles | Eosinophiles |
|---|---|---|---|---|
| inchangé | 8 | 8 | 2 | 7 |
| augmenté | 5 | 5 | 1 | 7 |
| diminué | 2 | 2 | 12 | 1 |

.../..

Crase sanguine.

Nous avons pratiqué chez 9 enfants traités à plus de 20 mg/kg et chez un témoin non traité des temps de saignement, des temps de coagulation sur lame, des signes du lacet et des numérations de plaquettes.

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

| T S | T C | Lacet | Plaquettes |
|---|---|---|---|
| 3 1/2 | 8 1/2 | - à 10' | 170.000 |
| 3' | 8 | + à 5' | 300.000 |
| 3 1/2 | 8 | + à 6' | 275.000 |
| 3 | 6 | + à 8' | 230.000 |
| 3 | 8 | + à 5' | 330.000 |
| 4 | 7 | + à 5' | 267.000 |
| 3 1/2 | 6 | - à 10' | 185.000 |
| 3 | 7 | + à 6' | 260.000 |
| 3 1/2 | 8 1/2 | - à 10' | |
| Témoin | [illegible] | [illegible] | |

Nous pouvons constater que les T.S. et T.C. ne sont pas perturbés, que dans 2 cas il y a un taux de plaquettes anormalement bas, mais que dans ces deux cas le signe du lacet est négatif, tandis qu'il est assez fortement positif dans les autres cas et même chez notre témoin. C'est la seule perturbation que nous ayons trouvé dans ce domaine.

Une exploration des fonctions hépatiques a été tentée chez 15 enfants traités à plus de 20 mg/kg de façon prolongée.

Nous avons pratiqué différents examens

1°) Dosage de la bilirubine directe et indirecte

2°) Dosage du cholestérol

3°) Thymol test de Mac Lagan

4°) Test de Hanger à la céphaline-cholestérol

5°) Electrophorèse sur papier

6°) Galactosurie provoquée

7°) Dans certains cas, une réaction de Kunkel au sulfate de zinc.

[illegible]

[illegible]

[illegible] des examens pratiqués [illegible], cette hypercholestérolémie se retrouve aussi chez des enfants [illegible] l'avons constaté plusieurs fois, ne semble pas en rapport avec la dose administrée.

3°) Les 15 thymol tests ont donné des résultats toujours inférieurs à 8 unités Mac Lagan, donc absolument normaux.

4°) La réaction de Hanger pratiquée 7 fois a toujours donné un résultat négatif.

5°) L'électrophorèse (8 cas) nous a toujours montré une augmentation des globulines alpha 2, perturbation en rapport avec l'infection tuberculeuse et qui serait proportionnelle à la réaction exsudative. Un sujet témoin, non traité, présentait la même perturbation de l'électrophorèse.

Dans trois cas nous avons constaté une augmentation des gamma globulines sans qu'il y ait pour autant perturbation des épreuves hépatiques (thymol test en particulier) mais dans ces trois cas [illegible], la réaction de Kahn [illegible] négatif [illegible]

gamma globulines, était [illegible] positive ; [illegible] 1 à 5, les chiffres obtenus furent : [illegible]

Il semble difficile d'attribuer à [illegible] cette modification portant exclusivement sur les gamma globulines.

5°) Enfin, une épreuve de [illegible] provoquée fut pratiquée chez [illegible] enfants.

- 6 sont restées normales ou très sensiblement normales (épreuves faites entre le 2ème et le 5ème mois de traitement)

- 4 épreuves ont été légèrement perturbées avec retard à l'élimination.

Voici les chiffres obtenus en grammes par litre :

| | 1er cas ap. 1 mois | 2ème cas ap. 2 mois | 3ème cas ap. 4 mois | 4ème cas ap. [illegible] mois |
|---|---|---|---|---|
| 1er échantillon | 1,52 | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| 2ème échantillon | 3,34 | [illegible] | [illegible] | |
| 3ème échantillon | 2,80 | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| 4ème échantillon | 0 | [illegible] | [illegible] | [illegible] |

Enfin, deux épreuves furent nettement perturbées :

1er cas : enfant traité à 27 mg/kg dont le cholestérol est à 1,80 g et le thymol test à 1 unité Mac Lagan.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| au 4ème mois [illegible] | [illegible] g/l | [illegible] g/l | traces | [illegible] |
| au 5ème mois | [illegible] " | [illegible] " | [illegible] g/l | [illegible] |

[illegible] jours après, [illegible] pratique de nouveau l'épreuve, le traitement étant arrêté depuis 4 jours [illegible] chiffres suivants :

| | | | |
|---|---|---|---|
| [illegible] g/l | [illegible] g/l | [illegible] g/l | [illegible] |

[illegible] enfant, l'on peut penser que [illegible] un rôle [illegible] sur la [illegible] hépatique [illegible] de l'épreuve après un arrêt de 4 jours, mais il [illegible] remarquer qu'il [illegible] aussi du [illegible] [illegible]

[illegible] enfant traité à [illegible] mg/kg [illegible] à [illegible] g et [illegible] à 4 unités [illegible] [illegible] ne montre qu'une [illegible] globulines

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| au 4ème mois | 8,47 g/l | 4,80 g/l | 0 | 0 |
| au 5ème mois | 5,72 " | 1,92 " | 0 | 0 |
| au 6ème mois | 2,02 " | traces | traces | [illegible] |

Les deux dernières épreuves ont été pratiquées sans aucune modification du traitement et l'on peut constater la normalisation de l'épreuve sous traitement, ce qui porte à penser que la perturbation était due à un autre facteur.

Explorations rénales.

Elles se sont limitées à la recherche régulière de l'albumine urinaire chez nos [illegible] [illegible] n'a été relevé.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- une tuberculose rénale bilatérale,

les doses, il est vrai, dans ces deux observations n'ont [illegible] dépassé 7 mg/kg.

IV.- L I N H. PAR VOIE INTRARACHIDIENNE.-

L I.N.H. a été utilisé par voie intrarachidienne isolément ou en association avec la streptomycine. Chez 19 malades atteints de méningite tuberculeuse, les injections étaient en général journalières, la dose a varié entre 1/2 et 1 mg par kg de poids, sans dépasser 10 mg. Le nombre d'injections par enfant a varié entre 38 et 150. Chez un seul malade, qui d'ailleurs ne recevait que des injections d'I.N.H., l'apparition d'une pléiocytose rachidienne a dû faire interrompre la voie intrarachidienne.

Chez le malade, âgé de 4 ans, pesant [illegible] kg 200, vingt injections journalières de 2 mg avaient été bien supportées; on continua par 21 injections journalières de 3 mg.

C'est alors que la lymphocytose rachidienne se mit à osciller entre 50 et 100 éléments, mais dérivant des

clochers à 203, 137, 590 éléments, sans que l'albumine se modifie (0,50 à 0,70). Dès l'arrêt des injections intrarachidiennes, on assista à une chute de la lymphocytose : 37 éléments le 3ème jour de l'arrêt, 11,5 éléments le 11ème jour.

Les injections intrarachidiennes d'I.N.H. sont donc en général bien supportées; il convient toutefois de dissoudre l'I.N.H. dans du sérum physiologique, l'emploi de l'eau distillée comme solvant entrainant souvent dès la fin de l'injection intrarachidienne de vives douleurs radiculaires des membres inférieurs d'ailleurs très passagères.

.../..

## VIII° DES CONCENTRATIONS SANGUINES OBTENUES.

[illegible] élevée étant bien tolérée, il nous a paru intéressant de connaître les taux sanguins auxquels nous arrivions chez nos petits malades.

Le [illegible] résistant à 10 gamma d'I.N.H. [illegible] nous donne l'intérêt que [illegible] de taux sanguin.

Depuis plus d'un an, les recherches sur les concentrations d'I.N.H. dans le sang se sont multipliées, nous citerons quelques uns des travaux parmi les plus intéressants. RUBIN et UHEXTER à Nutley (New-Jersey) furent parmi les premiers à rechercher les concentrations obtenues chez l'animal.

1°) Taux plasmatique chez le chien.

Des doses orales uniques de 3,5, 7 et 14 mg/kg d'I.N.H. furent administrées à des chiens normaux, le sang fut prélevé régulièrement pendant 24 heures. Les taux maxima dans le plasma étaient atteints entre 1/2 heure et 2 heures après l'administration : 6,8, 11 gamma/cc (d'autant plus tôt que la dose est plus élevée) et le taux le plus haut de tous correspond au clocher le plus fugace.

4 heures après, le taux correspond encore aux 2/3 du maximum, puis la concentration baisse régulièrement pour être sensiblement nulle au bout de 24 heures.

2°) Les mêmes dosages furent alors pratiqués chez des malades tuberculeux mais avec des doses uniques moindres allant de 1,1 mg/kg à 5,4 mg/kg et des prélèvements de sang furent

Après administration per os d'une dose unique de 3 mg/kg, il s'obtiennent un taux maximum de 1,3 gamma à 3,4 gamma/cc, de 1 à 6 heures après.

Après 24 heures, le taux n'est plus que de 0,4 à 0,1 gamma/cc.

L'élimination urinaire en 24 heures correspond à 50 % de la dose donnée.

DOMAGK en Allemagne, avant de connaître la méthode de dosage de KELLY et POST, a eu recours à une méthode biologique, basée sur le pouvoir bactériostatique du sérum et du L.C.R. des malades traités sur des souches tests.

Par cette méthode, il a pu conclure que des doses de 2 à 3 mg/kg sont suffisantes pour maintenir durant 4 à 8 heures un taux tuberculo-statique suffisamment élevé dans le sang et il conseille une méthode d'administration du médicament en 4 fois.

Dernièrement, GERMEZ-RIEUX [illegible] a fait absorber à titre expérimental, à des adultes, des doses uniques d'I.N.H. allant progressivement de 5 à 40 mg/kg. Cet auteur constate que la concentration sanguine varie proportionnellement à la dose administrée et obtient avec 40 mg/kg le taux remarquable de 20 gamma.

[illegible] auteurs italiens ont pratiqué des [illegible] chez l'enfant.

COLOGERO VULLO pratique des dosages en cours de traitement aux doses de 6 à 12 mg/kg donnée en 3 fois de 4 heures en 4 heures dans la journée. Les taux maxima se trouvent 1 heure après la 2ème ou 3ème prise et sont en général en gamma le double au moins du nombre de mg/kg donné par 24 heures, ainsi : avec 6 mg/kg, on obtient toujours 12 gamma et parfois plus.

Douze heures après la 3ème prise, les taux sont toujours nuls.

CAPAITICH et CERRATOLO étudient le taux de l'I.N.H. dans le sang, le L.C.R. et l'urine. Ils présentent la courbe de concentration chez un enfant de 8 ans pesant 24 kg qui a reçu 4,1 mg/kg = 100 mg d'I.N.H., en une seule fois.

Le taux maximum sanguin est de 4 gamma, 2 heures et 3 heures après. Le taux maxima rachidien est de 1,5 gamma, 5 heures après, mais baisse moins vite que dans le sang.

L'élimination urinaire au bout de 24 heures est de 40 % de la dose administrée, et se poursuit le jour suivant.

.../.

. Chez les enfants atteints de méningite tuberculeuse avec 2 mg/kg, on n'arrive pas à déceler la présence d'I.N.H. dans le sérum et avec 4 mg/kg le taux ne monte qu'à [illegible] à 2 gamma pour retomber à 0 au bout de 8 heures.

Il semble bien que les taux soient très bas chez les enfants atteints de méningite et les auteurs étudiant ensuite l'élimination urinaire constatent que les enfants sains n'éliminent en 24 heures que 25 % de la dose administrée tandis que les enfants malades éliminent dans le même temps 50 % de la dose (les auteurs ne précisent pas si les enfants reçoivent pendant ces examens d'autres médicaments et en particulier du P.A.S. sous-cutané qui peut avoir une grosse influence sur la diurèse et par conséquent sur l'élimination de l'I.N.H.).

Enfin, les auteurs constatent que le passage dans le L.C.R. est plus tardif et plus fugace chez les enfants atteints de méningite mais que le taux maximum est identique, ce qui correspond à un meilleur passage, si l'on tient compte des taux sanguins inférieurs. Les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire d'avoir recours aux injections intrarachidiennes pour obtenir des taux bactériostatiques, mais qu'il suffit de donner 2 à 3 fois par jour l'I.N.H. per os.

Le problème de la perfusion intraveineuse d'I.N.H. a été étudié par BENDA et MOREIRO chez l'adulte. Ces auteurs obtiennent des taux absolument identiques après perfusion de 250 mg et après la prise en une fois de 250 mg per os; le taux maximum est atteint vers 1 heure après la prise et atteint 6 gamma.

onction aldéhydique. Cette réaction se [illegible]
H 6 N et après un séjour de 45 minutes au [illegible]
L'intensité de la coloration est mesurée à l'[illegible]

Nous avons arrêté pendant la période de dosage le goutte à goutte sous-cutané de P.A.S. qui provoque une diu[illegible] accrue et qui peut donc modifier l'élimination de l'I.N.H.

1°.- Evolution de la prise unique de 10 mg/kg en dehors de tout traitement (le traitement sauf la streptomycine a été interrompu 48 heures avant).

Enfant de 8 ans pesant 22 kg (prise de 225 mg d'I.N.H.).

Nous avons, chez ce premier enfant, fait les prélèvements 1 h 1/4, 2 h., 4 h., 6 h. 24 h. après la prise du médicament, prélèvements assez nombreux pour pouvoir avoir une idée assez exacte de la courbe de concentration.

Les taux obtenus furent les suivants :

| | 1 H. 1/4 | 2 h. | 4 h. | 6 h | 24 h. |
|---|---|---|---|---|---|
| Taux en gamma /cc | 4,4 | 8,4 | 8,4 | 7,4 | 1 |

Nous voyons que les taux restent élevés entre la 2ème et la 6ème heure.

Nous avons fait les prélèvements 1 h., 2 h. et 6 h. après la prise du médicament et nous avons obtenu les taux suivants :

| | 1 h. | 2 h. | 6 h. |
|---|---|---|---|
| taux en gamma /cc | 3,6 | 6,4 | 4,8 |

La concentration dans le L.C.R. au bout d'1/2 heure est de 1,9 gamma. Au point de vue élimination urinaire, au cours de la 1ère heure, nous avons recueilli 15 cc d'urine contenant 85 gamma/cc et entre la 1ère et la 6ème heure, 165 cc contenant 215 gamma/cc.

L'enfant a éliminé au cours des 6 premières heures 37 mg d'I.M.H., soit 24 % de la dose administrée.

Enfant de 3 ans 1/2 pesant 11 kg.500 (prise de 112 mg).

Nous n'avons fait que 2 prélèvements, après 1 heure et après 4 heures. Les taux suivants furent obtenus :

| | 1 h. | 4 h. |
|---|---|---|
| taux en gamma/cc | 6 | 9,2 |

.../..

D'après ces trois résultats, nous pouvons faire les remarques suivantes :

1°.- Chez ces trois enfants atteints de méningite tuberculeuse, celui chez lequel le taux maximum a été le plus bas est celui qui a la maladie la plus récente et la plus évolutive; ceci correspond à la remarque de PACHIOLI qui a constaté que les taux sanguins montaient moins haut chez les enfants atteints de méningite en évolution.

2°.- Les taux maxima se rencontrent vers la 3ème heure et chez les enfants non atteints de maladie en évolution se chiffrent en gamma par le nombre de mg/kg donnés (PACHIOLI avait obtenu chez l'enfant sain avec 8 mg/kg un taux de 6 à 8 gamma/cc).

3°.- Ces enfants ont éliminé en 6 heures 20 à 25 % de la dose administrée, donc il y a élimination rapide du médicament.

4°.- Enfin le taux de 1.040 gamma/cc obtenu dans un échantillon urinaire est assez remarquable.

### Taux sanguins atteints en cours de traitement.

Après avoir effectué ces trois séries de dosages [illegible] quant à l'évolution d'une prise unique d'I.N.H. [illegible] en dehors du traitement, nous avons cherché à nous [illegible] les taux obtenus en cours de traitement.

[illegible] nous prîs comme posologie la posologie maxima que [illegible] chez certains enfants, 40 mg/kg en 4 prises de [illegible] toutes les 6 heures.

[illegible] prélèvements de sang ont été faits 2 fois pour [illegible] :

- le premier correspond au taux minimum, le sang est [illegible] heures après la dernière prise et immédiatement avant la suivante,

- le deuxième a été fait à des heures variables s'étalant entre 1 heure et 3 heures après la prise.

Ces examens ont été pratiqués chez dix enfants :

- 2 méningites en évolution dont l'une récente et grave (n° 1 et 2),
- 3 méningites en bonne voie de guérison (n° 3, 9 et 10),
- 2 tuberculoses miliaires (n° 4 et 5),
- 2 primo-infections tuberculeuses (n° 7 et 8),
- 1 témoin qui avait présenté deux mois auparavant une pleurésie séro-fibrineuse (n° 6).

.../..

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau suivant :

| | Taux minimum en gamma/cc. | 1 heure | 2 heures | 3 heures 1/2 |
|---|---|---|---|---|
| N° 1 | [illegible] | 12,8 | [illegible] | |
| N° 2 | [illegible] | | | [illegible] |
| N° 3 | [illegible] | [illegible] | | |
| N° 4 | [illegible] | | [illegible] | |
| N° 5 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | |
| N° 6 | [illegible] | | [illegible] | |
| N° 7 | [illegible] | | [illegible] | |
| N° 8 | [illegible] | | [illegible] | |
| N° 9 | [illegible] | | [illegible] | |
| N° 10 | [illegible] | | [illegible] | |

Nous voyons que les résultats obtenus sur les enfants N° 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 10 sont concordants. Mais nous avons été surpris des taux sensiblement identiques obtenus à 2 heures et 3 heures 1/2 d'intervalle chez les enfants N° 2 et 9.

Pour l'enfant N° 2, il est probable que le sommet du taux maximum a eu lieu vers la 1ère ou la 2ème heure bien que le taux de base soit en lui-même anormalement élevé.

Nous avons refait les dosages chez cet enfant et nous avons obtenu les taux de 25 gamma/cc et de [illegible] gamma/cc

Nous avons obtenu les taux suivants, qui se [illegible] absolument normaux pour la dose administrée :

| | Taux minimum | ? heures |
|---|---|---|
| N° 4 | 1,8 | ?,? |
| N° 6 | 1,8 | ?,? |

Bien que ces examens soient trop réduits pour pouvoir en tirer des conclusions valables, quelques remarques peuvent être faites :

1°) Il semble que le clocher de taux maximum soit assez précoce, de 1 à 2 heures après la prise.

2°) Sauf pour l'enfant n° 2 et l'enfant [illegible], le taux de base est de 10 gamma/cc environ, parfois plus élevé.

3°) Le taux maximum atteint 15 à 20 gamma et parfois plus.

4°) Dans certains cas, la courbe peut être assez plate ne présentant que des clochers réduits.

Il faut bien considérer que de tels taux maximum sont atteints 4 fois par 24 heures sans inconvénient et [illegible] justifient puisque l'on trouve maintenant [illegible] à 5, 10, 20 gamma et même plus d'A.N.H. [illegible] malade n° 2 dont le B.K. est [illegible] A.N.H.

## CONCLUSIONS

Nous avons étudié la [illegible] de l'I.N.H. chez l'enfant et nous nous sommes particulièrement intéressés à la tolérance de doses plus élevées que les doses habituellement proposées ne dépassant pas [illegible] mg/kg.

On sait, en effet, qu'il existe des [illegible] résistants à [illegible] 10 gamma d'I.N.H. et même plus, nous-mêmes en avons rencontré.

Depuis mars 1952, nous avons largement dépassé la dose habituellement employée, atteint de 10 à 20 [illegible] 40 mg/kg, c'est la dose que nous cherchons à atteindre dans les cas graves, méningite tuberculeuse par exemple.

Alors qu'une dose de 5 mg/kg administrée en 4 prises dans les 24 heures ne permet d'atteindre que des taux de 3 à 4 gamma/cc, la dose de 40 mg/kg donne des taux très supérieurs. Cette dose administrée en 4 prises par 24 heures permet d'atteindre un taux sanguin de base de l'ordre de 10 à 15 gamma/cc sur lequel se greffent quatre clochers à un taux de 15 à 20 gamma/cc et même plus.

Ces doses élevées peuvent être tolérées très longtemps sans aucun ennui sanguin, hépatique ou rénal. Sur les 84 enfants traités depuis mars 1952, 75 enfants ont eu une tolérance clinique parfaite et 9 enfants ont présenté quelques signes d'intolérance.:

- 4 cas d'excitation cérébrale mineure,
- 1 cas de météorisme abdominal net,
- 1 cas de céphalée avec vertiges,
- 3 cas de somnolence,

dont deux sont survenus chez de grands enfants de 13 à 14 ans.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean SARRAILH

# BIBLIOGRAPHIE


[illegible] : Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'isoniazide,

Revue de Praticien, janvier [illegible]

[illegible] : [illegible] sur les fonctions [illegible], [illegible], sur la [illegible] sanguine et sur la flore intestinale,

[illegible] de Semaine médicale Tropicale et de Parassitologie, Ginguo 1952.

[illegible] : [illegible] des dérivés de [illegible]

American Review of Tuberculosis, avril 1952, vol. 65, n° 4, (La Semaine Médicale).

Pierre BOURGEOIS : Les perfusions d'isoniazide,

Semaine des Hôpitaux, n° 19, 1953.

BRETTONI : Elimination urinaire de l'isoniazide; recherches expérimentales et considérations critiques,

Minerva Medica, 15 octobre 1952

Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose,

Symposium international, janvier 1953.

CAPAITICH : Détermination du taux de l'I.N.H. dans le sang, le L.C.R. et les urines,

Aggiornamento pediatrico, n° 5, mai 1952.

toxicité

American Review of Tuberculosis, avril 1952, 65, n° 4.

FUST et STUDER : Isoniazide bei experimenteller meningitis tuberculosa,

Helvetica Paediatrica Acta, Décembre 1952.

HUNTER : Confusional psychosis following I.N.H. therapy,

The Lancet, 15 novembre 1952.

LEITNER : Confusional psychosis following I.N.H. therapy,

The Lancet, 22 novembre 1952.

LEVADITI et WALSMAN : Mécanisme de l'action antituberculeuse de

Presse Médicale, n° 56, 6 septembre 1952.

. South African Medical Journal, 8

EZY : Compte Rendu Pédiatrie Suisse, 1952.

ORLOWSKI : Recherches à l'aide de la galactosurie provoquée
la question des lésions hépatiques et des troubles du
métabolisme des hydrates de carbone,

Klinische Wochenschrift, 15 novembre 1952.

P.Y. P'AN, MARKARSGLU et REILLY : The effects of barbiturates

American Review of Tuberculosis, vol. 66, n° 1,
juillet 1952.

PACIOLI : Premiers résultats des recherches sur l'absorption,
la diffusion et l'élimination de l'isoniazide,

La Clinica pediatrico, août 1952.

PINCHAUD : Purpura cérébral au cours d'un traitement par

Journal de Médecine de Bordeaux.

[illegible] : Compte Rendu de la Sem. des Antibiotiques de [illegible], septembre 1952

[illegible] : [illegible] dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentale et humaine,

[illegible]

[illegible] : Revue de la Tuberculose, [illegible]

RIST et [illegible] : [illegible] antituberculeuse expérimentale [illegible]

[illegible]

RIST et Melle GRUMBACH : Résistance du bacille de Koch à [illegible]

Revue de la Tuberculose, n° 7 et 8, 1952.

RITTER : Urinary excretion of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in normal humans,

[illegible] of the s. for Exp. biologie medecine, avril 1952.

RUBIN : Determination of blood plasma levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid,

Diseases of the Chest, avril 1952.

SBAGIA : Observations sur la fonction hépatique dans la tuberculose traitée par l'hydrazide de l'acide isonicotinique,

Giornale italiano della tuberculose, 6 - 3, mai - juin 1952.

SELIKOFF et ROBITZEK : Toxicité des hydrazides de l'acide isonicotinique dans la chimiothérapie de la tuberculose,

The Quarterly Bulletin of Sea View Hospital, n° 1, 1952.

SELIKOFF et ROBITZEK : Treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazide,

J.A.M.A., n° 10, 8 novembre 1952.

SIVRIERE : Données nouvelles sur l'I.N.H. : posologie et mode d'action,

Concours Médical, 20 septembre 1952.

TUCZEK : Contribution à l'étude du dosage de l'I.N.H. dans la tuberculose,

Münchener Medizinische Wschr., 26 septembre 1952, n° 39.

VULLO : Dosage dans le sang et le L.C.R. de l'isoniazide chez l'enfant,

Minerva Medica, octobre 1952.